

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-192368

(43)Date of publication of application : 02.08.1989

(51)Int.Cl. A61M 1/34  
 C12M 1/12  
 // A61K 35/14  
 C12N 7/02

(21)Application number : 63-014521

(71)Applicant : ASAHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 27.01.1988

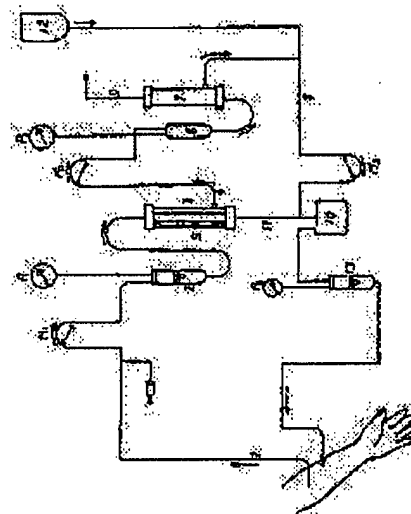
(72)Inventor : IWATA MICHITAKA  
 KAMIIDE KENJI

## (54) VIRAL DISEASE MEDICAL TREATMENT SYSTEM

## (57)Abstract:

PURPOSE: To remove a virus in the blood of a viral disease patient and to expect a life prolonging effect by separating a blood to a blood corpuscle and a blood plasma with a primary film and removing the virus in the separated blood plasma with a secondary film.

CONSTITUTION: The blood is filtered with a porous hollow fiber in which a blood flows at a inter-film differential pressure 100mm Hg or below at the hollow internal part of a porous hollow fiber in which an average hole diameter due to a water filtering speed method is  $0.2W0.5\mu m$  and the permeability of protein is 95% or above, the blood plasma is separated from the blood, the separated blood plasma is filtered through the regenerated cellulose porous hollow fiber having the average hole diameter due to the water filtering speed method is  $0.1\mu m$  or below and 0.5 times or above 1.0 times or below of the virus diameter, a minimum average hole diameter is  $0.04W0.20\mu m$ , a minimum in-place empty hole ratio (Pre) is 0.1W0.5 and the permeability of the protein having the layer-shaped construction having the layer of 10 layers or above in a film thickness direction is 85% or above. The blood plasma including the virus introduced to a second filter 7 is separated to the blood plasma and the virus by the positive pressure to occur by the flow difference between a pump M2 and a pump M3 set to the pump M2 and a discharging circuit 8.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

## ⑫ 公開特許公報(A) 平1-192368

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)8月2日

A 61 M 1/34  
C 12 M 1/12  
// A 61 K 35/14  
C 12 N 7/02

311

7819-4C  
8717-4B  
Z-8213-4C  
8717-4B

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全8頁)

⑮ 発明の名称 ウイルス性疾患治療システム

⑯ 特 願 昭63-14521

⑰ 出 願 昭63(1988)1月27日

⑱ 発 明 者 岩 田 道 隆 大阪府高槻市八丁畷町11番7号 旭化成工業株式会社内

⑲ 発 明 者 上 出 健 二 大阪府高槻市八丁畷町11番7号 旭化成工業株式会社内

⑳ 出 願 人 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

㉑ 代 理 人 弁理士 佐々木 俊哲

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

ウイルス性疾患治療システム

## 2. 特許請求の範囲

(1) 血液中のウイルスを除去する閉鎖体外循環回路において、血液を水濾過速度法による平均孔径が0.2~0.5 $\mu$ mで、かつタンパク質の透過率が95%以上である多孔性中空繊維の中空内腔に、膜間差圧100mmHg以下で流動させ、血液から血漿を分離し、その分離された血漿を、再生セルロース多孔性中空繊維であって、水濾過速度法による平均孔径が0.1 $\mu$ m以下で、かつウイルス径の0.5倍以上、1.0倍以下で、極小平均孔径が0.04~0.20 $\mu$ m、極小面内空孔率(Pore)が0.1~0.5であり、膜厚方向に10層以上の層を持つ層状構造を有し、中空繊維の膜厚が10 $\mu$ m以上であり、かつウイルスの除去率が90%以上で、タンパク質の透過率が85%以上である中空繊維で濾過することを特

徴とする二段膜濾過法によるウイルス性疾患治療システム。

(2) 血液中のウイルスを除去する中空繊維が、銅アンモニア法再生セルロースからなり、水濾過速度法による平均孔径が、0.02~0.04 $\mu$ m、極小平均孔径が0.04~0.10 $\mu$ m、Poreが0.10~0.50の中空繊維である請求項1記載のB型肝炎ウイルス(HBV)性疾患治療システム。

(3) 血液中のウイルスを除去する中空繊維が、銅アンモニア法再生セルロースからなり、水濾過速度法による平均孔径が、0.04~0.08 $\mu$ m、極小平均孔径が0.07~0.15 $\mu$ m、Poreが0.25~0.50の中空繊維である請求項1記載のエイズウイルス(HIV)性疾患治療システム。

(4) 血液中のウイルスを除去する中空繊維が、銅アンモニア法再生セルロースからなり、水濾過速度法による平均孔径が、0.05~0.1 $\mu$ m、極小平均孔径が0.09~0.17 $\mu$ m、

Preが0.25~0.60の中空繊維である請求項1記載の成人T細胞白血病ウィルス(ATLV)性疾患治療システム。

(5) 血漿中のウィルスを除去する中空繊維が、セルロース/アルカリ水溶液法再生セルロースからなる中空繊維である請求項1~4のいずれか1つに記載のウィルス性疾患治療システム。

### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

本発明は、二段膜濾過法によって血液中のウィルスを除去するウィルス性疾患治療システムに関する。

日本における献血人口はおよそ800万人(昭和59年)であり、医療に必要な血液としてはまだ不足である。特に血漿分画製剤用は、売血と輸入血漿によって補われている。一方、エイズウィルスは1978年に患者が発生して以来、世界の患者数は指数関数的に増加し、米国では、1987年の2月に入って、3万人を超えたと言われている。

血液製剤中のウィルスを不活性化する方法であり、エイズおよびB型肝炎を発病した患者に対しての治療法や予防としてのワクチンはないに等しい状況である。

西原らは、B型(慢性)肝炎に対する免疫療法手段としてDFP(double filtration plasmapheresis)によるHBVの除去を試みた(西原利治 他、人工臓器、14(4)、1762(1985))。その結果HBsAgは97%阻止し、DNA-P(B型肝炎ウィルスのDNA合成酵素であり、デーン粒子中に存在する)の場合には、原液濃度に対して濾液中には検出されていない。しかし、タンパク質の透過率は低く、たとえばγグロブリン、アルブミンの透過率はそれぞれ60%、71%である。

#### (発明が解決しようとする問題点)

本発明は、二段膜濾過法を採用し、一次膜で血液を血球と血漿に分離し、分離された血漿中の

いる。日本でも1987年3月12日現在29人で、その殆どが血友病患者で、米国から輸入した治療用の血液製剤によって感染している。

またB型肝炎の保菌者は、全世界で約2億人と推定され、そのうち日本には約300万人の保菌者がいると言われている。B型肝炎もエイズウィルスと同様に輸血より感染し、慢性肝炎、肝硬変症、肝ガンという重篤な疾病に進行することがある。

しかしながら、エイズやB型肝炎を発病した患者の根本的な治療法は未だ確立されていない。

#### (従来技術)

B型肝炎やエイズウィルスは主として血液や唾液を媒介して伝染する。そのため、たとえばプール血漿からの血漿分画製剤の製造工程中に加熱滅菌する方法が採用されている。またその他に、化学反応を利用してウィルスを不活性化する方法、アルカリ水溶液あるいは紫外線等で滅菌処理する方法等がある。それらは全て輸血などに使用する

ウィルスを二次膜で除去する。しかもその二次膜はタンパク質の吸着が少ないため、タンパク質の透過率が非常に高い。本発明はこのように中空繊維を二段に用いて、ウィルス性疾患者の血液中のウィルスを除去し延命効果が期待できる閉鎖体外循環回路治療システムを提供することを目的とする。

#### (問題点を解決する手段)

本発明の要旨は、血液中のウィルスを除去する閉鎖体外循環回路において、血液を水濾過速度法による平均孔径が0.2~0.5μmで、かつタンパク質の透過率が95%以上である多孔性中空繊維の中空内部に、膜間差圧100mmHg以下で流動させ、血液から血漿を分離し、その分離された血漿を、再生セルロース多孔性中空繊維であって、水濾過速度法による平均孔径が0.1μm以下で、かつウィルス径の0.5倍以上、1.0倍以下で、極小平均孔径が0.04~0.20μm、極小面内空孔率(Pore)が0.1~0.5

であり、膜厚方向に10層以上の層を持つ層状構造を有し、中空繊維の膜厚が $10\mu\text{m}$ 以上であり、かつウィルスの除去率が90%以上で、タンパク質の透過率が85%以上である中空繊維で透過することを特徴とする二段膜透過法によるウィルス性疾患治療システムにある。本発明の治療システムを用いるとウィルス性疾患の延命効果が期待できる。

本発明の第1の特徴は、二次膜が再生セルロースで構成されている点にある。

再生セルロースを素材とした多孔性中空繊維とは、内壁面および外壁面を電子顕微鏡で観察した際、明瞭に孔が認められ、その孔の存在比率（面積比率）が5%以上を占めている中空繊維であり、かつその素材の90%以上がセルロース分子で構成されているものを意味する。

再生セルロースは血液中のタンパク質の吸着が少ない。同一の膜面積で比較して、従来公知の、たとえばポリオレフィン類、セルロースエステル類に比較して、タンパク質の吸着量は $1/3$ 以下

好適である。

再生セルロースの製造方法には、ビスコース法、セルロースエステルのケン化法、銅アンモニア法など種々のものがあるが、製造方法の相違により物理的、化学的な性質において異なり、『再生セルロース』として一律に論じうるものではない。銅アンモニア法では、再生するために不可欠な酸処理により銅の除去に伴う微細な孔の発生が認められるため、銅アンモニア法再生セルロース中空繊維はタンパク質の透過性においても特異な挙動を示す。

再生セルロースは、 $0.1\text{N NaOH}$ 水溶液中での溶解成分が少なければ、少ないほど望ましい。40℃、48時間、 $0.1\text{N}$ の $\text{NaOH}$ 水溶液中に浸漬した際、溶解成分が $100\text{ppm}$ 以下であれば、この再生セルロース多孔性中空繊維は血液中のウィルスを除去するのに最も適している。このような再生セルロースを「セルロース/アルカリ水溶液法再生セルロース」という。

上述のようなセルロースから多孔性中空繊維を

である。しかも吸着後のタンパク質の脱離が著しく早く、たとえばタンパク質を吸着させた本発明の中空繊維を生理的食塩水へ浸漬させると直ちにタンパク質が脱離する。そのため、タンパク質による膜の目づまりが起こりにくい。しかし、逆にウィルスを膜の吸着作用によって除去する効果はほとんど期待できない。

再生セルロースの中でも、銅アンモニア法再生セルロースが最も望ましい。ここで銅アンモニア法再生セルロースとはセルロース銅アンモニア溶液より得られたセルロースを意味する。銅アンモニア法再生セルロースでは水溶液中のタンパク質の吸着が他の高分子素材に比べて著しく小さい。そのため吸着に原因した中空繊維表面でのケーシングの形成が銅アンモニア法再生セルロースでは確実完全に防止でき、中空繊維の透過速度の経時的な減少をおさえることができる。

再生セルロースでありながら、銅アンモニア法再生セルロース多孔性中空繊維は力学的性質が優れている。また親水性も高く、水溶液系の透過に

作製するには、高純度セルロースからなる原液を用いて銅アンモニア法再生セルロースを作製するか、あるいは多孔性中空繊維を作製後に、 $0.1\text{N}$ の $\text{NaOH}$ 水溶液で72時間以上洗浄処理すればよい。高純度セルロース原料を用いれば、上記溶解成分が著しく減少するので、より好ましい。ここで、『高純度セルロース原料』とは、 $\alpha$ -セルロース含有率が95wt%以上で、重合度が500以上の木綿リントーおよび木材パルプを指す。これらの原料について、ブリーチン、洗浄工程中の分解および酸化を防止しつつ、不純物の混入を避けるため、常に精製された水を用いると良い。

本発明の第2の特徴は、特定された孔構造である。すなわち、特定の平均孔径範囲と面内空孔率(Pore)とを持つマイクロ相分離法で作製された多孔性中空繊維を用いる点にある。B型肝炎ウィルス(HB<sub>s</sub>)の直径が約42nm、エイズウィルスの直径が約100nm、成人T細胞白血病ウィルスの直径が約100nmであるので、多孔

性中空繊維の平均孔径は100nm以下であることがまず推測できる。

本発明の二次膜の特徴は、ウィルスの除去率を高め、かつタンパク質の透過率を高めるために、特定された膜構造と特定された孔特性との組み合わせが特に重要である。

すなわち、水透過速度法による平均孔径がウィルス径の0.5倍以上、1.0倍以下で、極小平均孔径が0.04~0.20 $\mu$ m、極小面内空孔率(Pre)が0.1~0.5であり、膜厚方向に10層以上の層を持つ層状構造を有する多孔性中空繊維である。

ここで、膜厚方向に層状構造を持つ中空繊維とは、①外壁面または内壁面に平行な面内では、均質な構造を持ち、②ある孔径分布と平均孔径、Preがそれぞれの層で定義され、③膜表面からの距離を異にする面の相互については、孔径分布、平均孔径、Preのいずれもが膜表面からの距離に依存して変化し、④膜面に平行な2方向のいずれにおいても均質な構造を持つことを意味す

上となる。この除去効率は、膜厚方向の層の数が10層以上になると急速に上昇する。層の数が10層以上であれば、たとえば極小平均孔径が除去すべきウィルスの直径の1.0倍以上でも濾液中のウィルス除去率は90%以上となる。層数が多くなればなるほど水透過速度法による平均孔径が大きくても上記のウィルス除去能を持つ。しかし極小平均孔径が除去すべきウィルスの直径の4倍を超えると層数を100層としても上記のウィルス除去率を与えることは出来ない。層数が多くなれば透過速度が減少するため、層数を著しくは大きく出来ない。また層数およびウィルス径と極小平均孔径との比が一定の条件下で、ウィルス除去率をさらに高め、かつ透過速度を大きく保つには、極小平均孔径は、0.04~0.20 $\mu$ mでかつ極小面内空孔率が0.1~0.5であることが必要である。

一般に、極小面内空孔率が大きくなるとウィルス除去能が減少する。そのため、極小面内空孔率と膜厚との適当な組み合わせを選択することが好

ま。均質な構造とは、孔が無秩序に配列している構造であり、任意の2ヶ所で平均孔径を電子顕微鏡で測定した場合、後述の(1)式で算出される3次の平均孔径 $\bar{r}^3$ の値の差が相対値として、20%以内で一致することを意味する。また、膜表面に垂直な断面の構造は、直径0.1~2 $\mu$ mの粒子(粒子直径を2S<sub>2</sub>とする)の堆積物で近似される。本発明でいう層の数は、膜厚をTとすると、 $T/4S_2$ で定義される。また極小平均孔径とは、 $\bar{r}^3$ の膜厚方向での距離依存性での極小値を意味し、極小面内空孔率(Pre)とは、面内空孔率の膜厚方向での距離依存性での極小値を意味する。

平均孔径が大きくなるに従って、透過速度が大きくなる。したがって、平均孔径が大きければ大きいほどよい。しかし、平均孔径が大きくなると濾液中のウィルス濃度が上昇し、除去率90%以上を達成することが困難になる。平均孔径が、水透過速度法による平均孔径がウィルス径の0.5~1.0倍であればウィルスの除去率が90%以

ましい。膜厚は、従来の非対称膜では薄ければ薄いほど良いと信じられていたが、ウィルス除去率を前述のように、90%以上かつタンパク質の透過率が85%以上にするためには、膜厚は10 $\mu$ m以上が必要である。また力学的性質との関係から、膜厚は大きければ大きいほど良い。しかし、膜厚が大きくなるとタンパク質の吸着量が増大し、あるいは透過速度が減少する。層状構造体としての作用が十分発揮出来ること、および層状構造体の作製の容易さから、膜厚は100 $\mu$ m以下であることが好ましい。

本発明の特徴すなわち、高いウィルス除去率、大きな透過速度、濾液中のタンパク質濃度が高く、経時的な透過特性の変化が少ないという特徴は、特定された多孔膜形状を与えることによって達成される。すなわち本発明に用いる多孔性中空繊維は、内径200~800 $\mu$ mの円形の断面を持つ中空繊維形状とし、膜厚が20~100 $\mu$ mで、連続貫通部を持ち、5~50cmの長さを持つように設計するのが好ましい。

これらの特定された形状により、ウィルスを限外濾過する際に共存するタンパク質の変性が防止できる。おそらくは、濾過前の溶液へ負荷されるずり速度、溶液の流れ（流線）の平滑さ、および孔を通過する際の局所的なずり速度とタンパク質の変性との相関性が存在するためと思われる。ウィルスを含む溶液中には、タンパク質も存在し、そのため溶液の粘度は濾過時間と共に増大する。中空繊維の長さが長く、また内径が小さくなると中空繊維に負荷する圧力を大きくする必要がある。内径を大きくすればタンパク質の変性は減少するが、負荷可能な圧力は急速に減少し、中空繊維内部に残留する溶液量は増大し、また同一有効面積を持つ濾過装置として大型化する。したがって、中空繊維の内径は200～800 $\mu$ mに設計するのが好ましい。中空繊維の長さは、内径に応じて変動させるべきであるが、上記の内径範囲の場合には、有効長さは5～50cmが適当である。特定された内径、膜厚の条件下ではPreが増大すると中空繊維の力学的性質は低下する。

より、直径0.02～数 $\mu$ mの粒子の存在で観察できる。次に、本発明のシステムを図面を用いて説明する。

第1図は、本発明の二段膜濾過によるウィルス性疾患治療システムの例を示す模式図である。まず、患者からウィルスを含む血液を血液導入口(1)を通してポンプ(M1)により導入し、血液貯蔵器(2)に貯蔵する。該貯蔵器(2)には圧力計(P1)が設けられていて、続く第1の濾過器(3)での目詰まりなどの要因により異常高圧となるのをモニターしている。この第1の濾過器(3)は、公知の血漿分離器を用いることができる。例えば、該濾過器(3)はセルロースアセテートやポリビニルアルコール膜等の濾過膜によって仕切られており、血液貯蔵器(2)から導入されたウィルスを含む血液は、血漿導出回路(4)に設けられたポンプ(M2)による降圧により、前記濾過膜(5)を介してウィルスを含んだ血漿成分と血液成分とに分離される。ここで分離されたウィルスを含んだ血漿成分は、血漿導出

限外濾過速度を大きく、かつウィルスの除去能を大きく保つには、Preの最適範囲は0.15～0.45であることが好ましい。この条件下で中空繊維の力学的性質を水中でも十分実用的な範囲内に設計することが望ましい。

本発明に用いる中空繊維の1例としては、セルロース濃度3～10wt%の網アンモニア溶液を紡糸原液として中空繊維を紡糸する工程において、マイクロ相分離を内外壁面から内部に向かってゆっくりと、同一平面内では同時に発生進行させることによって作製できる。巻き取り速度は、凝固浴中への中空繊維の浸漬時間が1分以上になるように設定される。この際、原液、中空剤および凝固剤のいずれも温度制御を厳密に実施することが必要である。ここでマイクロ相分離とは、溶液中に高分子の濃厚相あるいは希薄相が直径0.02～数 $\mu$ mの粒子として分散し、安定化している状態を意味する。マイクロ相分離の生起は、紡糸工程における繊維の失透現象によって直接肉眼観察するか、あるいは紡糸後の繊維の電子顕微鏡観察に

回路(4)に設けられた血漿貯蔵器(6)を通過して第2の濾過器(7)に送られる。この際、血漿の圧力が設定圧外になった場合、血栓等を起こす危険性があるため、血漿貯蔵器(6)に圧力計(P2)が設けられていて、その圧力をモニターしている。

本発明の特徴は、第2の濾過器が、特定された孔構造を持つ再生セルロース多孔性中空繊維で構成されている濾過膜で仕切られていることである。第2の濾過器(7)に導入したウィルスを含んだ血漿は、前記ポンプ(M2)と後記排出回路(8)に設定されたポンプ(M3)との流量差によって生じる降圧により、血漿とウィルスに分離される。分離されたウィルスは排出回路(9)を通過して排出される。この際、ポンプ(M2)とポンプ(M3)の流量がアンバランスになると第2の濾過器(7)に異常な圧力が加わり安定した濾過や分離が出来なくなる。

一方、前記第2の濾過器で分離された血漿は、排出回路(8)を通過して加温器(10)に送ら

れ、前記第1の濾過器(3)から導出回路(11)を通して送られる血液成分と合流した後、血液貯留器(13)を通して、患者の体内に返送されることになる。また前記第2の濾過器(7)において除去された血漿成分内のタンパク質を補うため、補液容器(12)からアルブミンやHES等の補液を送っている。

以上説明したものは本発明の1例であり、たとえば、第2の濾過器(7)でウィルスの排出回路(9)を第2の濾過器(7)の血漿導入口に接続して、循環しながら濾過するシステムとしても良い。

本発明の実施例を説明するに先立ち、本明細書中に用いられている技術用語の定義とその測定法を以下に示す。

#### 【極小平均孔径、極小面内空孔率】

中空繊維をアクリル樹脂で包埋後、ウルトラミクロトーム(LEKB社(スウェーデン)製ウルトラトームUltratome III 8800型)に装

入することにより平均孔径を算出した。

$$\text{平均孔径 (nm単位)} = 2 \sqrt{\frac{Q \cdot d \cdot \mu}{\Delta P \cdot A \cdot Prp}} \quad (3)$$

$d$ : 膜厚( $\mu\text{m}$ )、 $\Delta P$ : 膜間圧力(mmHg)

$A$ : モジュールの有効濾過面積( $\text{m}^2$ )

$Prp$ : 空孔率(-)

$\mu$ : 水の粘性率(cP)

$Prp$ は水膨潤時の見掛け密度 $\rho_{aw}$ 、セルロース固体の密度 $1.561\text{g/cm}^3$ を用いて(4)式で算出した。

$$Prp = (1 - \rho_{aw} / 1.561) \quad (4)$$

#### 【発明の効果】

本発明に用いた再生セルロース多孔性中空繊維は、タンパク質の吸着が少なく、回収率が高く、かつウィルスの除去率も高い。

そしてこの中空繊維を用いた濾過器と血漿分離器とを用いた本発明の治療システムは、システム内でのタンパク質の吸着が少なく、血液中の有効なタンパク質の回収率も高く、かつウィルスの除

着したガラスナイフをもちいて、中空繊維の繊維軸方向に平行に内壁面表面～外壁面表面の種々の位置で厚さ約 $1\mu\text{m}$ の超薄切片を切り出す。その試料切片の電子顕微鏡写真を撮影する。試料切片の各々は内壁からの距離を異にする。注目する切片の $1\text{cm}^2$ 当たり、孔半径が $r \sim r + dr$ に存在する孔の数を $N(r)dr$ と表示する。平均孔半径 $\bar{r}_3$ および面内空孔率 $Pre$ はそれぞれ(1)式、(2)式で与えられる。

$$\bar{r}_3 = \frac{\int_0^{\infty} r^3 N(r) dr}{\int_0^{\infty} r^2 N(r) dr} \quad (1)$$

$$Pre = \pi \int_0^{\infty} r^2 N(r) dr \quad (2)$$

$\bar{r}_3$ 、および $Pre$ を内壁面からの距離の関数として測定し、それぞれの極小値を $\bar{r}_3'$ 、 $Pre'$ とする。 $2\bar{r}_3'$ が極小平均孔径であり、 $Pre'$ が極小面内空孔率に対応する。

#### 【水濾過速度法による平均孔径】

再生セルロースからなる多孔性中空繊維のモジュールを作製し、そのモジュール状態で水の濾過速度 $Q(\text{ml/min})$ を測定し、(3)式に

去率も高いため、ウィルス性疾患の延命効果が期待できる。

#### 【実施例】

##### 【実施例1】

セルロースリンター( $\alpha$ -セルロース含有量96%以上、平均分子量 $2.5 \times 10^4$ )を公知の方法で調整した銅アンモニア溶液中に4~10wt%の各種濃度(A~F)で溶解し、濾過脱泡を行い、紡糸原液とした。この原液を $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ の一定温度に制御しつつ環状紡出口の外側紡出口(外径 $2\text{mm}\phi$ )より $1.9\text{ml/min}$ で吐出した。一方中空剤として、アセトン44wt%、アンモニア0.60wt%、水55.40wt%の混合溶液を $22.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ の温度で、中央紡出口(外径 $0.8\text{mm}\phi$ )より $2.2\text{ml/min}$ で落下方向に吐出した。吐出された液はアセトン44wt%、アンモニア0.58wt%、水55.42wt%の混合溶液( $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ に制御されている)

中に直接吐出され3~6 m/minの速度で巻取られた。なお、吐出直後の透明青色状の繊維は紡糸工程が進むに従って次第に白色化し、マイクロ相分離を生じつつあることが肉眼で観察された。その後凝固が進行し、巻取工程では繊維としての形状が青白色の中空繊維となる。この中空繊維を定長で20℃のアセトン/水(50/50重量比)に1時間浸漬する。その後2wt%の硫酸水溶液でセルロースへ再生し、その後水洗した。水洗された中空繊維をアセトン溶液中に浸漬し、水とアセトンとの溶媒置換後、約10%の延伸下で中空繊維内部のアセトンを風乾により除去した。得られた中空繊維の構造特性を表1に示す。

(以下余白)

近い粒子直径を持っている。第1の濾過器としては、最大孔径0.2  $\mu\text{m}$ 、内径330  $\mu\text{m}$ 、膜厚75  $\mu\text{m}$ のセルロースジアセテートホローファイバー、膜面積0.5  $\text{m}^2$ より成る血漿分離器(旭メディカル社製のAP-DBH)を使用した。第2図のシステムにおいて、コロイダルシリカを含むACD加新鮮牛血3  $\text{mL}$ を血液導入口(1)より60  $\text{mL}/\text{min}$ で第1の濾過器(3)に導入し、中空繊維(5)の内側から外側に向けて濾過し、濾液をポンプ(M2)で30  $\text{mL}/\text{min}$ で血漿導出回路(4)より導出し、血漿貯蔵器(6)に導入した。その後30  $\text{mL}/\text{min}$ で第2の濾過器(7)に導入し5時間循環しながら垂直濾過でコロイダルシリカと血漿とに分離した。第2図の5時間後の血液貯蔵器(13)での液を採取して、コロイダルシリカ濃度を吸光法により測定し、またタンパク質濃度をクロムクレゾールグリーン法にて測定し、原液と比較してタンパク質の透過率とコロイダルシリカの除去率を求めた。

表1

試料 記号	セルロース 濃度 (重量%)	巻取り 速度 (m/分)	最小平均 孔径 ( $\mu\text{m}$ )	最小内面 空孔率	平均孔径 ( $\mu\text{m}$ )	膜厚 ( $\mu\text{m}$ )	孔径
A	10.0	6.0	0.043	0.12	0.011	38	60
B	9.1	6.0	0.068	0.18	0.015	35	60
C	8.0	5.5	0.094	0.23	0.025	33	55
D	7.1	6.0	0.10	0.28	0.035	30	48
E	6.0	4.8	0.12	0.34	0.055	28	42
F	5.0	3.0	0.18	0.40	0.075	25	30

これらの中空繊維をそれぞれ10000本、長さ20 cmに束ねて円筒状モジュールに成型した。モジュールは濾過使用前に蒸気滅菌し、その後PBSで中空繊維内部を洗浄した。

ウィルスの代わりに直径35~55 nmのコロイダルシリカ(触媒化成工業(株)社製、Cataloid, S1-45P)を使用し、ACD加新鮮牛血に5  $\text{mg}/\text{dL}$ の割合で混合し、これをウィルス混入血液のモデルとした。血清肝炎ウィルスは42 nm、レトロウィルスは100 nm~120 nmの直径を持つと言われており、本実験に用いたコロイダルシリカは血清肝炎ウィルスに

タンパク質の透過率 = (濾液濃度/原液濃度)  $\times$  100 (%)

コロイダルシリカ除去率 = 100 - (濾液濃度/原液濃度)  $\times$  100 (%)

濾液：5時間後の血液貯蔵器(13)で採取した液

原液：ウィルス混入モデル血液

その結果を表2に示す。

ただし、試料A、Bは比較例である。表2の結果より、試料C~Fにおいては、タンパク質の透過率は85%以上で、かつモデルウィルスの除去率は90%以上である。したがってウィルス性疾患治療に本発明システムを用いれば延命効果が期待できる。人体に用いる場合は、第2の濾過器において、実施例のような垂直濾過よりも平行濾過を採用して、少量づつ濾液し、その量だけ補液する第1図のシステムを用いる方が好ましい。

表 2

試料号	タンパク質の透過率 (%)	コロイダルシリカの除去率 (%)
A	53.2	97.6
B	82.9	97.9
C	89.5	97.3
D	93.2	98.7
E	95.3	98.1
F	99.8	98.9

8. 血漿排出回路

P 2. 圧力計

9. ウィルス排出回路

P 3. 圧力計

10. 加温器

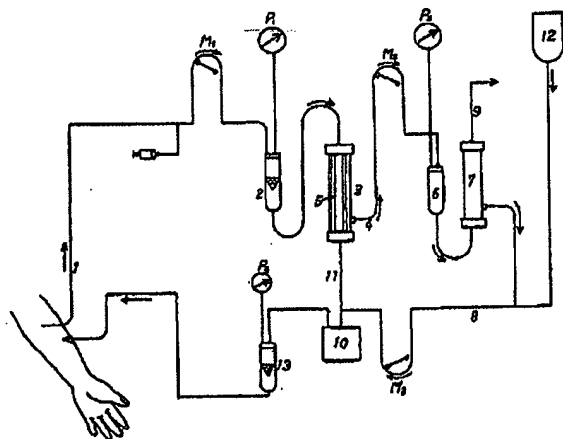
代理人弁護士 佐々木俊哲

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明のウィルス性疾患治療システムの1例を示す模式図である。第2図は、実施例で用いたモデル実験システムを示す模式図である。

- |           |            |
|-----------|------------|
| 1. 血液導入口  | 11. 血液導出回路 |
| 2. 血液貯蔵器  | 12. 補液容器   |
| 3. 第1の濾過器 | 13. 血液貯蔵器  |
| 4. 血漿導出回路 | M 1. 血液ポンプ |
| 5. 濾過膜    | M 2. 血漿ポンプ |
| 6. 血漿貯蔵器  | M 3. 血漿ポンプ |
| 7. 第2の濾過器 | P 1. 圧力計   |

第 1 図



第 2 図

